

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik
der Justus Liebig-Universität Giessen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Fleischer

Tierexperimentelle Studien zur Genese des Mittelohrcholesteatoms

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Florian Gröndler
aus Brandenburg/Havel

Giessen 1972

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik
der Justus Liebig-Universität Giessen
Direktor: Prof. Dr. med. K. Fleischer

Tierexperimentelle Studien zur Genese des Mittelohrcholesteatoms



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Florian Gründler
aus Brandenburg/Havel

Giessen 1972



Dekan: Prof. Dr. med. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. med. R. Schröer
Korreferent: Prof. Dr. U. Hachmeister

Thema :

Tierexperimentelle Studien zur Genese
des Mittelohrolesteatoms

Inhaltsverzeichnis

1.0. Einleitung	3
2.0. Nomenklatur des Mittelohrcholesteatoms	4
3.0. Pathologische Anatomie des Mittelohr- cholesteatoms	5
4.0. Symptomatologie und Einteilung des Mittelohrcholesteatoms	6
5.0. Prognose und Therapie des Mittelohrcho- lesteatoms	8
6.0. Genese des Mittelohrcholesteatoms	9
7.0. Problemstellung	13
8.0. Tierexperimente	15
Erzeugung von Mittelohrcholesteatomen bei Meerschweinchen	
8.1. Übersicht der Versuchsanordnung und Überlegungen dazu	
8.2. Die Versuchsanordnung der einzelnen Gruppen	
8.3. Aufarbeitung des Versuchsmaterials für die lichtmikroskopische Unter- suchung	
9.0. Beobachtungen an den Versuchstieren	19
10.0. Zusammenfassung von Anordnung und Er- gebnis der Tierversuche	25
10.1. Gruppe 1	
10.2. Gruppe 2	
10.3. Gruppe 3	
10.4. Gruppe 4	

11.0.	Auswertung der Ergebnisse und Diskussion	33
11.1.	Gruppe 1	
11.2.	Gruppe 2, 3, 4	
12.0.	Zusammenfassung	39
13.0.	Literaturverzeichnis	42

1.0. Einleitung

Seit Sulfonamide und Antibiotica in die tägliche Therapie eingeführt sind, hat sich das klinische Bild der entzündlichen Mittelohrerkrankungen gewandelt. Während sich früher der größere Teil ernster und lebensgefährlicher Komplikationen auf dem Boden akut entzündlicher Prozesse entwickelte, überwiegen diese Komplikationen heute, wenn sie im Gefolge von Cholesteatomeiterungen entstehen. Andererseits hat die Entwicklung der modernen Ohrchirurgie viel dazu beigetragen, daß dem Cholesteatomproblem vermehrtes Interesse entgegengebracht wird.

2.0. Nomenklatur des Mittelohrcholesteatoms

Wenn man die angestrebten Änderungen der Bezeichnung "Cholesteatom" in der Vergangenheit verfolgt, bekommt man einen interessanten Abriß der Ansichten über diese Krankheit : Die Bezeichnung Cholesteatom leitet sich von einem vermehrten Cholesteringehalt her, der auf dem bei Luftabschluß erfolgenden Epidermiserfall beruhen soll (Lederer 1953). Der Gehalt an Cholesterin ist jedoch nicht so wesentlich vermehrt, zum Beispiel nicht größer als im Cerumen (Biber 1960), als daß diese Bezeichnung zutreffend erschiene. Diese Unzulänglichkeit der Bezeichnung ist allerdings schon länger bekannt; es wurden deshalb immer wieder Änderungen der Nomenklatur vorgeschlagen, die auch genetischen Belangen gerecht werden sollten : "Einschlußcyste", Eggston und Wolff 1947; "Einschlußcyste", Fowler 1948; "Epidermosis", Tumarkin 1958.

Keine dieser Bezeichnungen hat sich jedoch durchgesetzt; das "Cholesteatom" ist ein Krankheitsbegriff geworden, der seit langem allgemein anerkannt wird. Obwohl der Name 1838 von Johannes Müller nur für intrakranielle, sich aus versprengten, epithelialen Keimen entwickelte Neubildungen eingeführt wurde, hat er die schon 1828 eingeführte und formalgenetisch bessere Bezeichnung "Perlgeschwulst" (Cruveilheir) verdrängt.

3.0. Pathologische Anatomie des Mittelohrcholesteatoms

Pathologisch - anatomisch gesehen spielt sich beim Mittelohrcholesteatom folgender Vorgang ab : ein ortsständiges Gewebe wird durch ein anderes, aus der Nachbarschaft vorwachsendes Gewebe, verdrängt oder ersetzt (Hamperl), wie es zum Beispiel an Körperstellen der Fall sein kann, an denen Zylinderepithel und Plattenepithel aneinandergrenzen. So kann das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs die Schleimhautoberfläche des Mittelohres und seiner Nebenhöhlen auskleiden, wenn zum Beispiel das ortsständige Zylinderepithel und das trennende Trommelfell durch eine Entzündung zerstört werden.

Nach M. Schwarz lassen sich 2 Kausalfaktoren für den Ersatz des Schleimhautepithels durch Plattenepithel formulieren :

- 1) Tendenz des Plattenepithels zur Überhäutung
- 2) Tendenz des Plattenepithels zur Papillenbildung mit Unterwachsung und nachfolgender Zerstörung der darüberliegenden Schleimhaut.

Neben diesen sogenannten sekundären Cholesteatomen gibt es auch solche, die ohne feststellbare Trommelfellperforation entstanden sein müssen. Diese sogenannten primären oder genuinen Cholesteatome sollen von der Pars flaccida aus in den Kuppelraum eingewachsen sein, und zwar zunächst in das Bindegewebspolster des Prussakschen Raumes.

4.0. Symptomatologie und Einteilung des Mittelohrcholesteatoms

Für die Diagnose des Mittelohrcholesteatoms hat neben der unterschiedlich stark ausgebildeten Mittelohrschwerhörigkeit und dem stinkenden Eiter im Gehörgang (kann bei sekundär bisher noch nicht infizierten Cholesteatomen fehlen), die den Patienten zum Arzt führen, das Vorliegen eines randständigen Trommelfelldefekts entscheidende Bedeutung.

Normalerweise ist der Sitz dieser Perforation, wenn es sich nicht um einen Totaldefekt handelt, die Pars flaccida oder die hintere obere, seltener die vordere obere Trommelfellregion. Die mit den letztgenannten Perforationen einhergehenden Cholesteatome werden als "sekundäre" angesehen. Mit einer länger bestehenden, chronischen granulierenden Entzündung als Voraussetzung kann sich ein Cholesteatom durch Einwachsen des trommelfellnahen Gehörgangsepithels ins Mittelohr entwickeln. Dabei ist die Entstehung der zum sekundären Cholesteatom führenden kleinen randständigen Defekte hinten oder vorne oben nicht erklärt, denn die Membrana propria ist hier physiologischerweise vorhanden, so daß kein locus minoris resistentiae, wie bei der Pars flaccida, vorliegt.

K. Herrmann erklärt diesen Defekt als Folge eines eitrigen Durchbruchs vom Kuppelraum in den Gehörgang, wie er an seinen klinischen und histolo-

gischen Untersuchungen (1960) zu sehen glaubt.

Andererseits wird die Präexistenz eines randständigen Defektes bei den sekundären Cholesteatomen, zumindest für einen Teil von ihnen, bestritten (Lange, Diamant, Eigler).

Die von der Pars flaccida ausgehenden Cholesteatome gelten als primäre oder genuine. Sie entstehen, ohne daß eine manifeste Eiterung vorgelegen hat, indem das Epithel der Pars flaccida in den Kuppelraum einwächst, und zwar zunächst in ein lockeres Bindegewebspolster des Prussakschen Raumes. Diese Ansicht wird heute überwiegend vertreten, ist jedoch nicht endgültig gesichert, denn nach Beobachtungen von Lange und Ruedi gibt es Anhaltspunkte dafür, daß auch für die Entstehung der genuine Cholesteatome chronische Entzündungsvorgänge in den obengenannten Bindegewebspolstern des Prussakschen Raumes von großer Bedeutung sind.

Wie man an den obigen Ausführungen sieht, ist die wissenschaftliche Forschung noch nicht in der Lage, außer der rein morphologischen Einteilung in primäre und sekundäre Cholesteatome eine causalere, die Genese mehr berücksichtigende Einteilung zu schaffen.

5.0. Prognose und Therapie des Mittelohrcholesteatoms

Die Prognose des Mittelohrcholesteatoms ist abhängig von der Frühzeitigkeit der Cholesteatomerkennung. Bei rechtzeitiger Behandlung besteht auch betreffs der Verbesserung der Hörleistung eine gute Prognose.

Kleine Cholesteatome können mikrochirurgisch unter Schonung des Gehörgangs und des pneumatisierten Antrums extirpiert werden. Eine völlige Sanierung fortgeschrittener Cholesteatome ist nur durch eine Totalaufmeißelung der Mittelohrräume zu erreichen (Kaiser). Die konservative Behandlung durch Ausspülen oder Aussaugen durch die Perforation ist wohl nur bei kleinen Cholesteatomsäcken berechtigt, wenn der Patient in ständiger ärztlicher Beobachtung bleibt (Zöllner).

6.0. Genese des Mittelohrcholesteatoms

Die ersten Untersuchungen über die Frage der Genese des Mittelohrcholesteatoms gehen auf das Jahr 1828 zurück (Cruveilheir). Seit dieser Zeit haben sich beinahe 100 Autoren um ihre Klärung bemüht, doch sie ist eine umstrittene Frage geblieben (Albrecht, Berberich, Bezold, Buckingham, Bibber, Eckert - Möbius, Eigler, Fernandez und Lindsay, Fleischer, Habermann, Herrmann, Kaufmann, Kittinger, Lange, Link, Litton, Manasse, Schröer, Steurer, Virchow).

In dieser langen Zeit haben sich mehrere Theorien für die Cholesteatomgenese herausgebildet :

1) Cholesteatomentstehung durch Keimversprengung.

Diese Entstehungsart ist einigemale beschrieben worden (Boström, Cruveilheir, Lindsay, v. Tröltsch).

2) Entstehung von Cholesteatomen auf dem Boden einer entzündlichen Epithelmetaplasie im Bereich des Mittelohres.

- Diese beiden Theorien werden heute allgemein abgelehnt. "Die Theorie der Schleimhautmetaplasie wie der embryonalen Keimversprengung als Ursache des Mittelohrcholesteatoms muß als widerlegt gelten" (Schwarz).-

3) Cholesteatomentstehung durch Einwachsen von Plattenepithel des äußeren Gehörgangs in die Paukenhöhle.

Diese Deutung des Einwachsens der Epidermis des trommelfellnahen äußeren Gehörgangs oder der Pars flaccida ins Mittelohr als Ursache der Entstehung eines Mittel-

ohrcholesteatoms wird im deutschsprachigen Schrifttum überwiegend anerkannt (Albrecht, Eigler, Fleischer, Herrmann, Lange, Link, E. Meyer, Schröer und andere).

Die Erklärung hierfür, nämlich für die entscheidende Bedeutung der trommelfellnahen Haut des äußeren Gehörgangs bei der Mittelohrcholesteatomentstehung, wird in einer besonderen Neigung des Epithels der genannten Hautabschnitte zum Tiefenwachstum und zur Hohlraumbildung gesehen (Eigler, M.Meyer, Lange).

Diese Habermann - Bezoldsche Einwanderungslehre wurde sowohl durch tierexperimentelle Ergebnisse (Schröer, Link und Kaufmann, Fernandez und Lindsay), als auch durch eingehende Studien der frakturbedingten, traumatischen Cholesteatome untermauert (Eckel, Escher, Jungmayr, Kelemen, Schröer, Seiferth, Steurer, Thulin, Wodak).

Die vermehrten Wachstumspotenzen der trommelfellnahen Gehörgangsepidermis sind nach Eigler und Schröer anlagemäßig verankert. (Eigler : Cholesteatombildung = wiedererwachte Pneumatisationsfähigkeit ((latente Potenz)) der Gehörgangsepidermis). Nach Fleischer und Schröer zeigen sich die Charakteristika der Cholesteatomentwicklung am fetalen äußeren Gehörgang in Aussprossungstendenzen mit sekundärer Aushöhlung. Diese betreffen hauptsächlich die handbezirke des zweiten Elements der Gehörgangsanlage, der sogenannten Gehörgangsplatte, die später die trommelfellnahen Gehörgangsabschnitte bilden.

Link mißt dem Cutisstreifen, der embryonal vom primären Gehörgang ausgeht, eine große Bedeutung für die Cholesteatomgenese zu, da mit dem Hauptcharakter dem Cutisstreifen auch die Potenz zur weiteren Epithelaussprossung erhalten bleiben soll. Hierbei nimmt er an, daß dem unterschiedlichen Gefäßverlauf in der oberen hinteren und unteren vorderen Gehörgangswand besondere Wichtigkeit für die Bedeutung des Cutisstreifens bei der Cholesteatomentstehung zukommt.

Die Frage nach den Faktoren, die beim Mittelohrcholesteatom letztlich das epitheliale Tiefenwachstum auslösen, ist noch nicht in allen Punkten zufriedenstellend beantwortet. Nach klinischen und experimentellen Erfahrungen kommt der chronischen Entzündung eine wesentliche Bedeutung zu. Auch ein Trauma kann offenbar als auslösender Faktor fungieren, nach Ojala und Saxen in seltenen Fällen eine akute Entzündung. Jedoch erscheint bei einem Großteil der Mittelohrcholesteatome die Entstehungsursache vorläufig noch unbekannt. Auch die Beurteilung des weiteren Cholesteatomwachstums ist umstritten. Die Ansichten sind geteilt, ob das tumorartige Wachstum des Epithels oder ausschließlich die reaktiven Bindegewebswucherungen den Knochenabbau bewirken, und wie weit die Entzündung beim Wachstum des Cholesteatoms mitwirkt.

Tierexperimentelle Untersuchungen, das Studium der atypischen Cholesteatome (Escher), als auch die entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen haben darauf hingewiesen, daß das Mittelohrcholesteatom als eine vom

trommelfellnahen Epithel ausgehende echte Neubildung, also als Neoplasma, angesehen werden kann, das wie andere benigne Geschwülste die normalen Potenzen des Muttergewebes verwirklicht (Eigler, Schröer).

Auf die mögliche Tumorgenese des Mittelohrcholesteatoms hat zuerst Schwartz 1893 hingewiesen, ohne auf die früher vielfach angenommene Keimversprengungstheorie zurückzugreifen. In der Folgezeit wurden von Manasse, M. Meyer, Döderlein, Albrecht und Lange gleiche Ansichten vertreten.

7.0. Problemstellung

Wie die Ausführungen über die Genese des Mittelohrcholesteatoms gezeigt haben, basiert die Entstehung dieses Cholesteatoms, im deutschsprachigen Schrifttum überwiegend anerkannt, entsprechend der Habermann - Bezoldschen Einwanderungslehre auf einem Einwachsen der Epidermis des trommelfellnahen äußeren Gehörgangs oder der Pars flaccida ins Mittelohr, während Fälle von Keimversprengung oder Epithelmetaplasie in genauen tierexperimentellen Studien, besonders von Ruedi, Schröer und Kaufmann, nicht beobachtet werden konnten.

Die Frage nach den auslösenden Faktoren, die für das epitheliale Tiefenwachstum verantwortlich sind, - auch bei geschlossenem Trommelfell -, ist noch nicht zufriedenstellend beantwortet.

Sind es anlagemäßig verankerte, vermehrte Wachstumspotenzen der trommelfellnahen Gehörgangsabschnitte, wie es Eigler annimmt und Untersuchungen betreffs der sogenannten Gehörgangsplatte von Fleischer und Schröer nahelegen?

Läßt sich eine Tumorgenese für das Mittelohrcholesteatom annehmen, entsprechend der Hyperregenerationstheorie für die Geschwulstbildung, da ja bei allen experimentell erzeugten Mittelohrcholesteatomen chronisch entzündliche Reizungen und Granulationen beobachtet werden?

Welche Bedeutung kommt dem von Link so herausgestellten Cutisstreifen am äußeren Gehörgang bei der Cholesteatomentstehung zu?

Dies sind die Fragen, die Veranlassung für die folgenden Tierexperimente gaben.

8.0. Tierexperimente

Erzeugung von Mittelohrcholesteatomen an Meerschweinchen

8.1. Übersicht der Versuchsanordnung und Überlegungen dazu

Mit den Beobachtungen an 80 Meerschweinchen bei den anschließend geschilderten Tierexperimenten soll ein Beitrag der unter 7.0. dargestellten Fragen geliefert werden.-

Um ein breites Spektrum an Ergebnissen zu erzielen, wurden 4 verschiedene Versuchsanordnungen gewählt (Gruppen 1 - 4). Jede Versuchsgruppe bestand aus 20 Tieren.

Um die Voraussetzung für eine Cholesteatomentstehung zu schaffen, wurde ein cancerogener Stoff auf die Epidermis des äußeren Gehörgangs aufgebracht. Hierbei wurde von der Überlegung ausgegangen, daß ein chronisch chemischer Reiz auf die Gehörgangshaut diese zum Einwachsen in die Paukenhöhle bringen kann (Albrecht, Habermann, Link, Fleischer, Kaufmann, Schröer und andere). Zu diesem Zweck wurde zusätzlich nur bei einer Versuchsgruppe (Gruppe 1) ein epitympanaler Trommelfelldefekt gesetzt.

Als cancerogener Stoff wurde 3, 4 - Benzpyren verwendet. Hiermit wurde bei 3 Versuchsgruppen (Gruppe 1, 3, 4) wöchentlich, bei einer Versuchsdauer von 14 Wochen, die trommelfellnahe Epidermis des äußeren Gehörgangs mit Hilfe eines Watteträgers bepinselt.

Zusätzlich wurde bei 2 Versuchsgruppen (Gruppe 2, 3) nach retrotympanaler Eröffnung steriles Talkum in die rechte Bulla - Paukenhöhle des Meerschweinchens - eingebracht, um mit Hilfe dieses milden Fremdkörperreizes eine entzündliche Reaktion der Paukenschleimhaut zu erzielen.

Diese Reize wurden nur im rechten Ohr gesetzt, das linke Ohr der Tiere blieb frei von allen Manipulationen.

Bei der Hälfte aller Versuchstiere wurde der Cutisstreifen im äußeren Gehörgang jeweils 3 Tage vor Beginn der übrigen Manipulationen entfernt, um den von Link berichteten positiven Einfluß dieses Hautteiles auf die Cholesteatomentstehung zu demonstrieren.

8.2. Versuchsanordnung der einzelnen Gruppen

<u>Gruppen Nr.</u>	<u>Versuchsanordnung</u>
1a, 1b	1) Paracentese 2) Benzpyrenpinselung des trommelfell- nahen Gehörgangsepithels
2a, 2b	1) retrotympanale Eröffnung der Bulla 2) Setzen eines Fremdkörperreizes mit sterilem Talkum
3a, 3b	1) retrotympanale Eröffnung der Bulla 2) Setzen eines Fremdkörperreizes mit sterilem Talkum 3) Benzpyrenpinselung des trommelfell- nahen Gehörgangsepithels
4a, 4b	1) Benzpyrenpinselung des trommelfell- nahen Gehörgangsepithels ohne weite- re Manipulationen

a = mit Cutisstreifen, b = Cutisstreifen entfernt;
jeweils Untergruppen von 10 Tieren, Versuchsmaterial
insgesamt 80 Tiere.

8.3. Aufarbeitung des Versuchsmaterials für die lichtmikroskopische Untersuchung

Nach Ablauf von 14 Wochen wurden alle Tiere dekapiert und die Felsenbeine mit Bulla und Gehörgangsanteilen herauspräpariert, in Formalin fixiert, mit 5% iger Salpetersäure entkalkt, entwässert und in Paraffin eingelegt. Von den Präparaten wurden Serienschnitte von 7 Stärke angefertigt und mit Hämatoxylin - Eosin oder nach van Gieson gefärbt. Es wurden etwa 5600 Schnitte angefertigt.

9.0. Beobachtungen an den Versuchstieren

Bei den allwöchentlich wiederholten Kontrollen zeigte sich besonders bei den Versuchstieren der Gruppen 1, 3 und 4 in den äußeren Gehörgängen Epitheldesquamationen von entzündlichem, ekzematösem Charakter, die im Laufe der Versuchszeit zunahmen. In der Mehrzahl der Fälle, bei den Tieren der Gruppe 1 ausnahmslos, bestand eine Otorrhoe, die Gehörgangswandungen waren verdickt, die noch intakten Trommelfelle verdickt und glanzlos.

Bei der Gruppe 2 traten die oben beschriebenen Veränderungen in viel schwächerer Ausprägung auf.

Bei der Herauspräparierung der Untersuchungsmaterialien fanden sich bei zahlreichen Versuchstieren, besonders ausgeprägt in der Gruppe 3, starke makroskopisch erkennbare Destruktionen des Knochens. Mikroskopisch zeigten sich höckerige Knochenregenerationen und nekrotische Gewebsmassen an Stelle des Knochens, wie es Friedmann und Kaufmann in ähnlicher Weise beschrieben haben. (Siehe Abb. 1)

Weißlich glänzende Cholesteatommassen waren in verschiedenen Paukenhöhlen zu finden.

Bei Betrachtung der histologischen Präparate, bestehend aus Felsenbein und Bulla mit Gehörgangsanteilen, fand sich bei den meisten Meerschweinchen eine mehr oder weniger ausgeprägte Plattenepithelwucherung der trommelfellnahen Haut des äußeren Gehörgangs, manchmal auch im Trommelfell. In die Paukenhöhle einwachsendes Gehörgangsepithel konnte bei den Versuchsgruppen, bei

denen das Trommelfell intakt blieb, insgesamt 28 mal unter dem Mikroskop gesehen werden : 13 mal in der Gruppe 3, 14 mal in der Gruppe 4. (Abb. 2 und 4)

In einem Fall ließ sich dieser Durchwachsungsvorgang auch bei einem Versuchstier der Gruppe 2 beobachten, bei der keine, den äußeren Gehörgang reizende Manipulationen vorgenommen wurden. (Abb. 4)

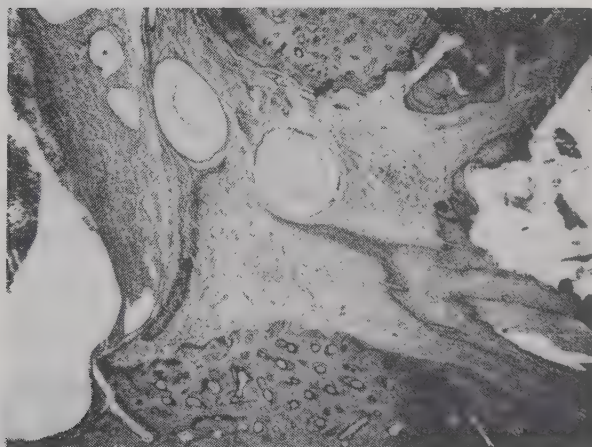


Abb. 1 : Tier aus Gruppe 4; multiple Cholesteatome; Knochendestruktionen mit höckriger Regeneration; Durchwachsen von Plattenepithel aus dem äußeren Gehörgang in die Paukenhöhle.

Wie diese Experimente zeigen, ist also im Tierversuch eine Immigration von Plattenepithel aus dem äußeren Gehörgang oder von gehörgangsnahem Trommelfell-

epithel in die Pauke wohl auch bei geschlossenem Trommelfell möglich.

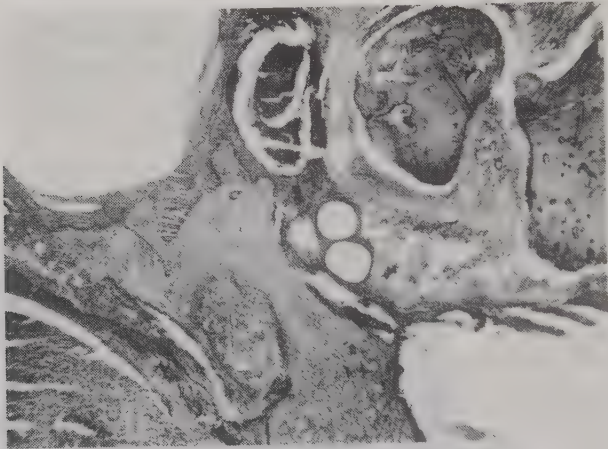


Abb. 2 : Tier aus Gruppe 3; Plattenepithel aus dem äußeren Gehörgang, in die Paukenhöhle einwachsend.

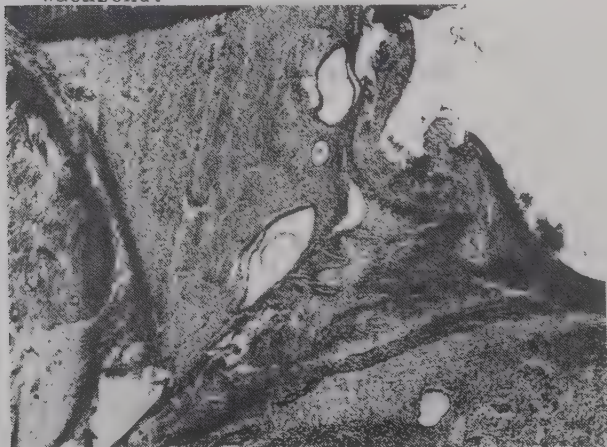


Abb. 3 : wie Abb. 2, stärkere Vergrößerung

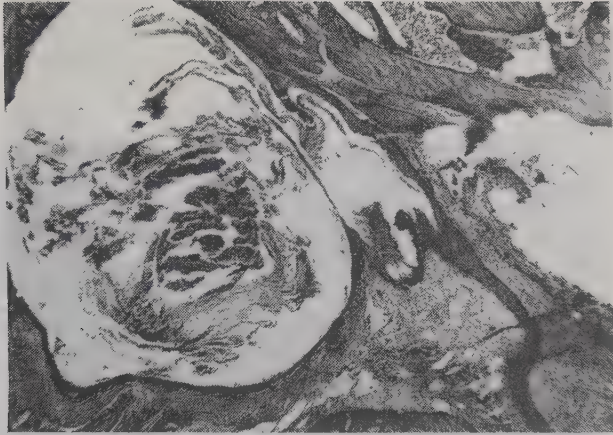


Abb. 4 : Tier aus Gruppe 2; keine Manipulationen am äußeren Gehörgang vorgenommen; gehörgangsnahes Trommelfellepithel, in die Pauke eingewachsen; die ganze Paukenhöhle ist vom Cholesteatom ausgefüllt.

Die Anregung zum epithelialen Tiefenwachstum in Form von Epidermiszapfen und Hohlraumbildungen erfolgt wohl durch die Reizung des Gehörgangsepithels durch Benzpyren.

Vielleicht kann der Reiz zum Epitheltiefenwachstum aber auch von einer chronisch entzündeten hyperplastischen Paukenschleimhaut allein ausgehen, wie es der oben geschilderte Fall nahelegt. Drei ähnliche Fälle wurden von H. Schröder beobachtet. (Abb. 2)

In der Tiefe der hyperplastischen Paukenschleimhaut waren multiple, mit verhorntem Plattenepithel angefüllte Zysten zu sehen; im Cholesteatominnern sah man

verhornte Epithelmassen in zwiebelförmiger Schichtung. (Abb. 5 und 6)

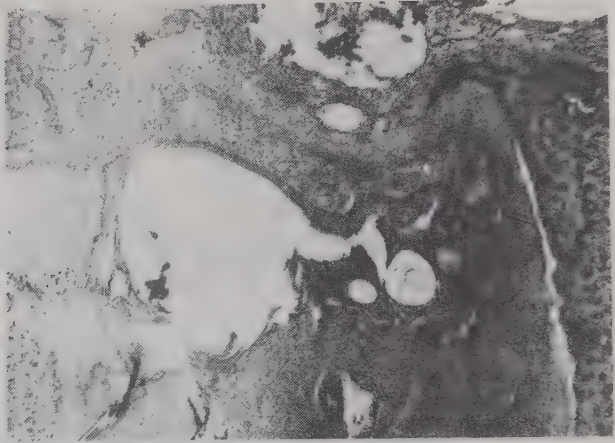


Abb. 5 : Tier aus Gruppe 3; multiple Cholesteatome mit Hornperlen und Höhlenbildungen in der Paukenhöhle.



Abb. 6 : Tier aus Gruppe 4; multiple Cholesteatome in der Paukenhöhle; Hornmassen.

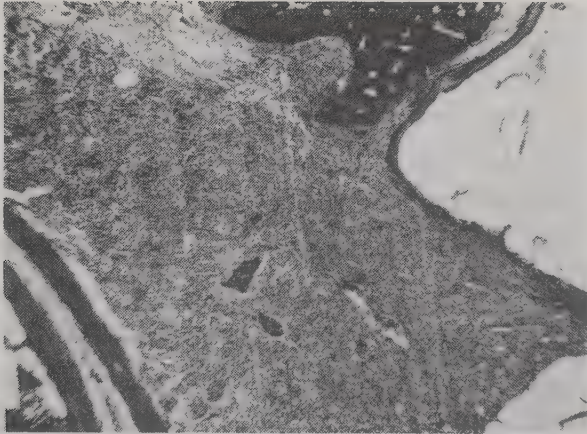


Abb. 7 : Paukenhöhle eines Tieres aus Gruppe 3; die ganze Paukenhöhle ist mit nekrotischem Material und Talkum ausgefüllt.

Abb. 7 zeigt einen Ausschnitt aus der Pauke eines Tieres aus Gruppe 3. Die Paukenhöhle ist beinahe vollständig, wie häufig bei Tieren der Gruppen 2 und 3 zu sehen war, mit nekrotischem Material gefüllt. In diesen Nekroseherden ist das eingebrachte sterile Talkum in scholliger Form sichtbar.

10.0. Zusammenfassung von Anordnung und Ergebnis der Tierversuche.

10.1. Gruppe 1

Von den 18 Tieren der Gruppe 1, deren Gehörgänge 14 Wochen lang mit Benzpyren gepinselt und bei denen eine Parazentese vorgenommen wurde, fand sich in 14 Fällen Cholesteatom, 9 mal bei der Gruppe 1b ohne Cutisstreifen, 6 mal bei der Gruppe 1a mit Cutisstreifen. Das Plattenepithel war durch den Trommelfelldefekt in die Paukenhöhle eingewandert, in Form eines pathisch - papillären Tiefenwachstums des Plattenepithels. Eine Tendenz der Epidermis des äußeren Gehörgangs zur tapetenhaften Überhäutung der Wundfläche konnte, wie auch bei allen anderen Versuchsgruppen, nie festgestellt werden. (Schwarz, M.)

Übersicht über Anordnung und Ergebnis der Experimente

GRUPPE 1

Versuchsanordnung :

1. Parazentese

2. Finselung mit Benzpyren

a. mit Cutisstreifen

Tier-Nr.	Choleste- atom	Knochende- struktion	path.-papill. Tiefenwachstum	tapetenhaf- te Überhäu- tung	Otitis media
1	-	-	-	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	-	+	-	+
4	+	+	+	-	+
5	+	-	+	-	+
6	Präparat bei der Aufbereitung zerstört				
7	+	-	+	-	+
8	-	-	-	-	+
9	-	-	-	-	+
10	+	+	+	-	+

b. ohne Cutisstreifen

1	+	+	+	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	+	+	-	+
4	+	+	+	-	+
5	+	+	+	-	+
6	+	+	+	-	+
7	+	+	+	-	+
8	+	-	+	-	+
9	+	+	+	-	+
10	Präparat bei der Aufbereitung zerstört				

10.2. Gruppe 2

Die 20 Versuchstiere der Gruppe 2, bei denen nach retrotymppanaler Eröffnung der Bulla mit sterilem Talkum ein unspezifischer Fremdkörperreiz in der Paukenhöhle bei geschlossenem Trommelfell gesetzt worden war, zeigten alle eine heftige Otitis media mit Rundzellinfiltraten und Nekroseherden. Von den 10 Tieren der Gruppe 2a (mit Cutisstreifen) hatten nur 4 Cholesteatome, in der Gruppe 2b (ohne Cutisstreifen) dagegen 8 Meerschweinchen.

Bei einem Tier der Gruppe 2b konnte deutlich verfolgt werden, wie das gehörgangsnahе Trommelfellepithel sich zapfen- und leistenförmig in die chronisch entzündete hyperplastische Paukenschleimhaut hineingewachsen war und dort zur Cholesteatombildung mit allen ihren Charakteristika geführt hatte.

3. Versuch 2

versuchsanordnung :

1. retrotympanale Öffnung der bulla

2. Fremdkörperreiz

a. mit Cutisstreifen

Tier-Nr.	Choleste- atom	Knochende- struktion	path.-papill. Hiefenwachstum	tapetenhaf- te Überwü- tung	Otitis media
1	+	+	+	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	-	+	-	+
4	-	-	-	-	+
5	+	+	+	-	+
6	-	-	-	-	+
7	-	-	-	-	+
8	-	-	-	-	+
9	-	-	-	-	+
10	-	-	-	-	+

b. ohne Cutisstreifen

1	-	-	-	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	+	+	-	+
4	+	+	+	-	+
5	+	+	+	-	+
6	+	+	+	-	+
7	+	+	+	-	+
8	-	-	-	-	+
9	+	+	+	-	+
10	+	+	+	-	+

10.3. Gruppe 3

Bei den 20 Tieren der Gruppe 3, denen die Paukenhöhle retrotympanal unter Schonung des Trommelfells eröffnet und dort ein unspezifischer Fremdkörperreiz gesetzt und deren Gehörgang mit Benzpyren bepinselt wurde, fand sich bei jedem, mit und ohne Cutisstreifen, Cholesteatome mit meist starker Knochendestruktion. Ebenso bot jedes Tier eine deutliche Otitis media.

GRUPPE 3

Versuchsordnung :

1. retrotympanale Eröffnung der Bulla
2. Fremdkörperreiz
3. Pinselung mit Benzpyren

a. mit Cutisstreifen

Tier-Nr.	Choleste- atom	Knochende- struktion	path.-papill. Tiefenwachstum	tapetenhaf- te Überhäu- tung	Otitis media
1	+	+	+	-	+
2	+	++	+	-	+
3	+	+	+	-	+
4	+	++	+	-	+
5	+	++	+	-	+
6	+	++	+	-	+
7	+	++	+	-	+
8	+	+	+	-	+
9	+	+	+	-	+
10	+	+	+	-	+

b. ohne Cutisstreifen

1	+	++	+	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	+	+	-	+
4	+	++	+	-	+
5	+	+	+	-	+
6	+	+	+	-	+
7	+	++	+	-	+
8	+	+	+	-	+
9	+	++	+	-	+
10	+	+	+	-	+

10.4. Gruppe 4

Bei den 18 Tieren der Gruppe 4, bei denen lediglich der äußere Gehörgang wöchentlich mit Benzpyren gepinselt wurde, sonst aber keine Manipulationen vorgenommen wurden, fanden sich 15 Cholesteatome, 9 in der Gruppe 4b (ohne Cutisstreifen), 6 in der Gruppe 4a (mit Cutisstreifen). Fast alle Tiere hatten eine Otitis media.

Bei dieser Gruppe war in beiden Untergruppen besonders deutlich das Einwachsen des trommelfellnahen Gehörgangsepithels durch das geschlossene Trommelfell hindurch in die Paukenhöhle zu sehen.

Bei der Gruppe 4b (ohne Cutisstreifen) zeigten alle Tiere eine Otitis media, bei der Gruppe 4a (mit Cutisstreifen) 7 Tiere.

GRUPPE 4

Versuchsanordnung :

1. Pin selung mit Benzpyren

a. mit Cutisstreifen

Tier-Nr.	Choleste- atom	Knochende- struktion	path.-papill. Tiefenwachstum	tapetenhaf- te Überhäu- tung	Otitis media
1	+	+	+	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	-	+	-	+
4	Präparat bei der Aufbereitung zerstört				
5	+	+	+	-	+
6	+	+	+	-	+
7	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	+	+	+	-	+
10	Präparat bei der Aufbereitung zerstört				

b. ohne Cutisstreifen

1	+	+	+	-	+
2	+	+	+	-	+
3	+	-	+	-	+
4	+	+	+	-	+
5	-	-	-	-	+
6	+	-	+	-	+
7	+	+	+	-	+
8	+	+	+	-	+
9	+	+	+	-	+
10	+	+	+	-	+

11.0. Auswertung der Ergebnisse und Diskussion

11.1. Gruppe 1

Die Ergebnisse entsprechen den Angaben früherer Autoren (Kaufmann, Schröer), doch scheint die fördernde Bedeutung des intakten Cutisstreifens auf die Cholesteatomentstehung (Link) verneint werden zu müssen, wie auch die Ergebnisse der übrigen Versuchsgruppen zeigen. Der Cutisstreifenentfernung kommt nach unseren Beobachtungen wohl nur eine Funktion dergestalt zu, daß durch die Verletzung der Epidermis des trommelfellnahen Gehörgangsabschnittes ein zusätzlicher, Granulationen fördernder Reiz auf diese Epidermis gesetzt wird, der zur Cholesteatomentstehung beitragen kann, wie ein Vergleich der Cholesteatomhäufigkeit der Gruppe 2a mit der Gruppe 2b oder der Gruppe 4a mit der Gruppe 4b nahelegt.

11.2. Gruppen 2, 3, 4

Im Tierexperiment gelang es, eine Immigration des Epithels des trommelfellnahen Gehörgangsabschnittes bei geschlossenem Trommelfell zu erreichen. Das Einwachsen in die Paukenhöhle erfolgte in der Art eines pathisch - papillären Tiefenwachstums mit Hohlraum-bildungen der Epidermis des äußeren Gehörgangs und führte in der Paukenhöhle zur Cholesteatombildung mit allen ihren Charakteristika, wie die gezeigten Abbildungen dokumentieren.

Es zeigte sich, daß dem entzündlich hyperplastischem Bindegewebsspolster in der Pauke, wie es zum Beispiel bei einer chronischen Otitis media besteht, eine gewisse Bedeutung bei der Cholesteatomentstehung zukommt; hierauf haben bereits Lange, Steurer, Ruedi und Schröer hingewiesen. Dies macht besonders die Gruppe 2 a deutlich, bei der jegliche Manipulation an der Gehörgangsepidermis unterlassen wurde.

Als wichtigerer Faktor bei der Provozierung des Einwachsens des trommelfellnahen Gehörgangsepithels in die Paukenhöhle bei geschlossenem Trommelfell hat sich der chronisch chemische Reiz auf die Epidermis des äußeren Gehörgangs, der eine Überregeneration dieser Hautabschnitte bewirkt, herausgestellt, wie ein Vergleich der Versuchsgruppen 2 und 4 zeigt.

Dieser chronisch chemische Reiz wurde durch Bepinselung mit 3,4-Benzpyren 1 mal wöchentlich über einen Zeitraum von 14 Wochen gesetzt.

Beim 3,4-Benzpyren handelt es sich jedoch auch um ein mittelstarkes Cancerogen. Die Beurteilung der Cancerogenität des Benzpyrens wird dadurch erschwert, daß in der bekannten Literatur Benzpyren bei der Species Meerschweinchen als Cancerogen nur selten benutzt und dabei nie am äußeren Gehörgang angewendet wurde. Aber es gilt als für Cancerogene allgemein gültig, daß das Ausmaß der makroskopisch sichtbaren entzündlichen Veränderungen der Haut (Rötung, Schwellung, herdwweise Nekrose und Borkenbildung) nach einmaliger Behandlung mit einem carcinogenen Kohlenwasserstoff im allgemeinen der Empfänglichkeit der betreffenden Tierspecies und des betreffenden Individuums bezüglich der nach längerer Versuchsdauer auftretenden Geschwulstbildung entspricht, das heißt, daß Cancerogenität des Carcinogens und die Initialreaktion auf das Carcinogen ziemlich parallel laufen (Eichler, O.; Farah; Herken u.a.).

Folgende Gründe sprechen dafür, daß das durch die Benzpyrenpinselung teilweise bewirkte pathisch-papilläre Tiefenwachstum der trommelfellnahen

Gehörgangsepidermis wahrscheinlich eher durch einen chronischen, nicht spezifischen Reizeffekt als durch einen cancerogenen Effekt hervorgerufen wurde, denn

- 1) traten Cholesteatome auch bei nicht mit Benzpyrenpinselung behandelten Tieren auf - Versuchsgruppe 2 -;
- 2) traten bei den nur mit Benzpyrenpinselung behandelten Meerschweinchen nicht bei allen Tieren Cholesteatome auf - Versuchsgruppe 4 -; und
- 3) waren bei den Versuchsgruppen 3 und 4 nach Versuchsbeginn kaum makroskopisch erkennbare Entzündungszeichen im äußeren Gehörgang wahrzunehmen und erst nach ungefähr $2\frac{1}{2}$ Wochen Versuchsdauer traten Epitheldesquamationen von entzündlich ekzematösem Charakter auf, die im Laufe der Versuchszeit zunahmen.

Deswegen kann die Cancerogenität des 3,4-Benzpyrens beim Meerschweinchen im äußeren Gehörgang als nicht sehr ausgeprägt angesehen werden. Die Bedeutung der Benzpyrenpinselung des äußeren Gehörgangs beruht wohl hauptsächlich im Setzen eines chronisch chemischen Reizes und damit der Erzeugung einer überregeneratorischen Wachstumsphase des Epithels mit pathisch - papillärem Tiefenwachstum, eine

endgültige Klärung dieser Frage ist jedoch nicht möglich, da bei der Gesamtkonzeption der Arbeit eine Versuchsgruppe, bei der ein chronisch chemischer Reiz durch einen sicher nicht cancerogenen Stoff gesetzt worden wäre, nicht vorgesehen war.

Wirken beide Faktoren, chronisch chemische Reizung und chronisch hyperplastische Paukenschleimhaut, zur gleichen Zeit ein - Gruppe 3 -, treten, wie es nach obigen Ausführungen zu erwarten war, bei allen Versuchstieren dieser Gruppe Mittelohrcholesteatome auf.

Cholesteatombildungen werden auch an anderen Hautpartien des Körpers beobachtet, doch, abgesehen von der Überschneidung der Potenzgebiete ekto- und endodermalen Epithels am Ohr, übertrifft der Grad der Häufigkeit der Cholesteatombildung im trommelfellnahen Gehörgangsepithel wesentlich den anderer Epidermisabschnitte (Schröer). Diese trommelfellnahen Epithelabschnitte des äußeren Gehörgangs entstammen ontogenetisch der sogenannten Gehörgangsplatte (Fleischer, Schröer, Eigler), der die typischen Wachstumspotenzen des Mittelohrcholesteatoms zu eigen sind, nämlich die Neigung zu papillärem Tiefenwachstum mit sekundären Hohlraum-

bildungen, die als anlagemäßig verankert gelten müssen (Eigler, Schröer).

Nach diesen Ausführungen ergibt sich eindeutig, daß eine Reizung des der Gehörgangsplatte entstammenden trommelfellnahen Gehörgangsepithels die causalgenetisch diesem Epithel gegebenen Potenzen für papilläres Tiefenwachstum mit sekundärer Hohlraumbildung wecken und dadurch zur Cholesteatombildung führen kann.

Dies bedeutet, daß das Mittelohrcholesteatom, wie es auch Morphologie und biologisches Verhalten andeuten (Sandritter), als Neoplasma, ähnlich zahlreicher anderer benigner Tumoren, zu werten ist, welches die normale Entwicklung seines ontogenetischen Abstammungsgewebes zweckentfremdet nachvollzieht.

Entsprechend dieser Betrachtungsweise käme der randständigen Trommelfellperforation und der chronisch hyperplastischen Paukenschleimhaut bei chronischer Entzündung in erster Linie eine prädisponierende Bedeutung für die Wachstumsrichtung des als benignen Neoplasmas anzusehenden Mittelohrsteatoms zu.

12.0. Zusammenfassung

Als Beitrag zur weiteren Klärung der Genese des Mittelohrcholesteatoms wird über Tierexperimente an 80 Meerschweinchen berichtet.

Die experimentelle Cholesteatomentstehung wurde in 4 Versuchsgruppen von je 20 Tieren mit differierenden Versuchsanordnungen erreicht. Um das trommelfellnahe Gehörgangsepithel zum Einwachsen in die Paukenhöhle zu bringen und so eine Voraussetzung für die Cholesteatomentstehung zu schaffen, wurden 2 Faktoren gewählt:

- 1) Chronisch - chemische Reizung der Epidermis des äußeren Gehörgangs mit Benzpyren (Cancerogen)
- 2) Provokation einer chronisch - hyperplastischen Paukenschleimhaut bei chronischer Entzündung durch Einbringen von sterilem Talkum (unspezifischer Fremdkörperreiz) in die retrotympanal eröffnete Bulla des Meerschweinchens.

Zusätzlich wurde bei der Hälfte der Tiere jeder Versuchsgruppe der Cutisstreifen aus dem äußeren Gehörgang entfernt (Untergruppen b).

Folgende Ergebnisse sind zu berichten :

Experimentelle Cholesteatome konnten entgegen früheren Autoren auch ohne Parazentese erzeugt werden (Versuchsgruppen 2 - 4).

- a) Durch Einbringen von sterilem Talkum in die Bulla als unspezifischer Fremdkörperreiz wurde in der Versuchsgruppe 2 Cholesteatomentstehung bewirkt. Nach Entfernung des Cutisstreifens (Gruppe 2b) war die Cholesteatomhäufigkeit um 100% höher : Gruppe 2a 4 Cholesteatome, Gruppe 2b 8 Cholesteatome.
- b) Pinselung des äußeren Gehörganges mit Benzpyren war in der Gruppe 4 als der provozierende Reiz für die Cholesteatomentstehung anzusehen. Nach Entfernung der Cutisstreifen (Gruppe 4b) war die Cholesteatomhäufigkeit höher : In Gruppe 4a traten bei 6 von 8 Tieren, in Gruppe 4c bei 9 von 10 Tieren Cholesteatome auf.
- c) In Gruppe 3 wirkten beide Faktoren zusammen ein. Es entstanden bei allen Versuchstieren Cholesteatome.

Die Wirkung der Benzpyrenpinselung des äußeren Gehörganges war dem unspezifischen Fremdkörper mit Talkum als Reiz für die experimentelle Cholesteatomentstehung überlegen. Beide Faktoren zusammen hatten einen additiven Effekt.

Nach diesen Ergebnissen muß ein Einwachsen der trommelfellnahen Gehörgangsepidermis in die Paukenhöhle auch bei geschlossenem Trommelfell als eine Voraussetzung für die Entstehung eines Cholesteatoms angesehen werden. Dies entspricht der Habermann - Bezold'schen Einwanderungstheorie.

Diese Epithelabschnitte entstammen ontogenetisch der sogenannten Gehörgangsplatte. Dieser sind die typischen Potenzen des Mittelohrcholesteatoms zu eigen :

Neigung zu papillärem Tiefenwachstum und sekundärer Hohlraumbildung. Diese Eigenschaften sind nach Eigler und Schröer als anlagemäßig verankert anzusehen. Daher kann die Reizung dieses Epithels als causalgenetische Voraussetzung für die Cholesteatomentstehung betrachtet werden.

Dies läßt den Schluß zu, daß das Mittelohrcholesteatom als ein (benigner) Tumor anzusehen ist, der die normale Entwicklung seines ontogenetischen Abstammungsgewebes (zweites Element der Gehörgangsanlage) zweckentfremdet nachahmt. Hierfür sprechen auch die Morphologie und das biologische Verhalten des Mittelohrcholesteatoms.

Entsprechend dieser Interpretation kommt der randständigen Trommelfellperforation und wahrscheinlich auch der chronisch - hyperplastischen Paukenschleimhaut lediglich eine prädisponierende Bedeutung für die Wachstumsrichtung zu.

13.0. Literaturverzeichnis

1. ALBRECHT, W.
Zur Cholesteatomgenese
Z. Hals - Nas. - Ohrhk. 32, 517 (1933)
2. ALBRECHT, W.
Die Bedeutung des lockeren Bindegewebes für
die Entstehung des Cholesteatoms
Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfhk. 157, 341 (1950)
3. ARGUS, M.F.
Susceptibility of the Guinea Pig to
Chemical Carcinogenesis
Cancer Res. 31, 917 (1971)
4. BERBERICH, J.
Das Mittelohrcholesteatom. Experimentelle und
pathologisch - anatomische Untersuchungen
Passow - Schäfers Beitr. Hals - Nas.- Ohrhk.
26, 1 (1927)
5. BEZOLD, Fr.
Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida
Shrapnelli und Tubenverschluß, eine ätiologische
Studie
Zschr. Ohrhk. (Wien) 29, 5 (1890)
6. BEZOLD, Fr.
Über das Cholesteatom etc.
Zschr. Ohrhk (Wien) 23, 262 (1891)
7. BIBBER, J.J.
The Present Status of the Cholesteatoma Problem
Arch. Otolaryng. 71, 57 (1960)

8. BIBBER, J.J.
 Etiological Problems of Cholesteatoma
 Eye, ear, nose and throat monthly
41, 211 (1962)

9. BOSTROEM
 Zentralblatt für allgemeine Pathologie
8 (1897)

10. BUCKINGHAM, R.A.
 Die Bedeutung der Tubenfunktionsstörung für
 die Ätiologie des Cholesteatoms
 Z. für Laryngo - Rhino - Otologie und ihre
 Grenzgebiete 50, 83 (1971)

11. BUCKINGHAM, R.A. und FERRER, J.L.
 Middle ear cholesteatoma : etiology, relation
 to chronic adhesive otitis media, and treatment;
 an otophotographic study
 Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 73, 873(1969)

12. BURIAN, K. und CANCURA, W.
 Tierexperimentelle Untersuchungen über das
 Verhalten des Epithels frischer autoplastischer
 und konservierter homoioplastischer Hauttrans-
 plantate im Hinblick auf die Entstehung von
 Lappencholesteatomen
 Zschr. Laryngol. 38, 577 (1959)

13. CRUVEILHEIR, J.
 Traite d'anatomie pathologique generale 2, Tb.6
 (1828)

14. DIAMANT, M.
Cholesteatoma and chronic otitis
Arch. Otolaryng. 47, 581 (1948)

15. DÖDERLEIN, W.
Histologische Studien über Cholesteatom-
bildung
Zschr. Hals - Nas. - Ohrhk. 26, 521 (1930)

16. DOMAGK, C.
Die synthetisch hergestellten carcinogenen
Substanzen und ihre Beziehung zu physio-
logischen Produkten
Z. Krebsforschung 44, 160 (1936)

17. ECKEL, W.
Die gutachterliche Beurteilung von Choleste-
atomen nach Traumen
HNO - Wegweiser (Berlin) 7, 235 (1959)

18. ECKFERT - MÖBIUS, E.
Konservative und operative Cholesteatombe-
handlung
HNO - Wegweiser 4, 29 (1953)

19. EGGSTON, A.A. und WOLFF, D.
"Epidermoidcyste"
Histopath. of the Ear, Nose and Throat,
Baltimore, the Williams A. Wilkins Comp.,
S. 202, 259, 336, 339, 424 (1947)

20. EICHLER, O., FARAH, A., HERKEN, H.u.A.
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Springer Verlag XVI/12, 89 und 130 (1966)

21. EIGLER, G.
Das Mittelohrcholesteatom als ontogenetisches Problem
Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfhk. 156, 557 (1949)

22. EIGLER, G.
Über die Morphogenese des Mittelohrcholesteatoms
HNO - Wegweiser 1, 436 (1949)

23. ESCHER, Fr.
Traumatische Cholesteatome
Pract. oto - rhino - laryngol. 16, 32 (1954)

24. ESCHER, Fr.
Traumatische Mittelohrcholesteatome
Acta oto - laryngol. 50, 47 (1959)

25. ESCHER, Fr.
Klinische Beobachtungen zum Cholesteatom-
problem
Pract. oto - rhino - laryngol. 21, 91 (1959)

26. FERNANDESZ, C. und LINDSAY, R.
Aural Cholesteatoma. Experimental observations.
Laryngoscope 70, 1119 (1960)

27. FLEISCHER, K.
Zur Genese des Mittelohrcholesteatoms
HNO - Wegweiser 4, 28 (1953)

28. FRIEDMANN, J.
The pathology of otitis media with particular
reference to bone changes
J. Laryng., Otol. 69, 588 (1955)

29. GRAFFI, A. u. L. PUHR
Beitrag zur Morphogenese des Benzpyrenkrebes
der Mäusehaut
Arch. Geschwulstforschung 2, 1 (1953)

30. HABERMANN, J.
Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohrs
Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfk. 27, (1889)

31. HAMPERL, R.
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der
pathologischen Anatomie, Springer Verlag
27. Auflage, 174 (1966)

32. HAMPERL, H. A. GRAFFI u. E. LANGER
Zur Kenntnis der Wirkungsweise des Benzpyrens
auf die Mäusehaut
Z. Krebsforschung 53, 133 (1942)

33. HERRMANN, R.
Klinische, histologische und experimentelle
Untersuchungen zur Pathogenese des sekundären
Mittelohrcholesteatoms
Fortschr. der Hals - Nasen - Ohrhk. 7, 153 (1961)

34. JUNG MAYR, H.
Cholesteatomentstehung nach Felsenbeinfraktur
Z. Laryngol. 36, 365 (1957)

35. KAUFMANN, L.
Experimentelle Erzeugung von Cholesteatomen
Z. Berliner Medizin 1939, 52
36. KELEMEN
Traumatische Cholesteatomgenese
Acta oto - laryng. 20, 211 (1947)
37. KITTINGER, G.
Angeborenes Cholesteatom
Mschr. Ohrenhk. 104, 299 (1970)
38. LANGE, W.
Zur Frage der Cholesteatomentstehung
HNO - Wegweiser 2, 337 (1951)
39. LIM, D.J. et al.
Acquired cholesteatoma : lieght and electron
microscopic observations
Ann Otol Rhinol Laryngol 81, 1 (1972)
40. LINDSAY, R.
Cholesteatoma associated with an isolated
perforation in Shrapnells membrane
Arch. otolaryng. 20, 47 (1934)
41. LINK, R.
Die Bedeutung des Cutisstreifens bei der Ent-
wicklung eines Mittelohrcholesteatoms
Acta oto - laryng. 49, 418 (1957)

42. LITTON, W.B.

Epithel cell mitotic activity in the
external auditory canal : possible relationship
to cholesteatoma formation
Ann Otol Rhinol Laryngol 80, 406 (1971)

43. MANASSE, P.

Das Cholesteatom des Mittelohres bzw. des
Felsenbeines. Hnb. der pathologischen Anatomie
des menschlichen Ohres.
Manasse, Grünberg, Lang 64 (1917)

44. MAURER, R.

Beitrag zu den echten Cholesteatomen
Z. Laryngol. 40, 888 (1961)

45. MEYER, M.

Über Entstehung, knochenzerstörende Ausbreitung
und theoretische Einordnung des sekundären
Cholesteatoms und über seinen Einfluß auf die
Pneumatisation des Warzenfortsatzes
Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfhk. 139, 127 (1947)

46. MEYER, E.

Beitrag zur Frage der postoperativen Cholesteatom-
entstehung
HNO - Wegweiser 2, 232 (1950)

47. MÜLLER, J.

Über den feineren Bau und die Formen der krank-
haften Geschwülste
Verlag G. Reimer, Berlin (1838)

48. MÜLLER, E.
Das Cholesteatom unter dem Operationsmikroskop
Z. Laryng. 41, 98 (1962)

49. OJALA, L. und SAXEN, A.
Pathogenesis of middle ear cholesteatoma arising
from Shrapnells membrane
Acta oto - laryng. 100, 33 (1952)

50. POPP, F.A.
MO-Rechnungen an 3,4-Benzpyren und 1,2-Benz-
pyren legen ein Modell zur Deutung der
chemischen Carcinogenese dar.
Z. Naturforschung (B) 27, 731, (1972)

51. RUEDI, L.
Cholesteatoma formation in the middle ear in
animal experiments
Acta oto - laryng. 50, 233 (1957)

52. RUEDI, L.
Pathogenesis and treatment of Cholesteatoma
in chronic suppuration of temporal bone
Ann Otol Rhinol Laryngol 66, 284 (1957)

53. SANDRITTER, W.
Histopathologie, Schattauer Verlag Stuttgart,
3. Auflage, 230 (1968)

54. SEIFERTH, L.B.
Ein Beitrag zur Cholesteatomgenese
HNO - Wegweiser 9, 269 (1961)

55. SCHRÖER, R.

Die Bedeutung histomorphologischer Besonderheiten am fetalen Gehörgang für die Genese des Mittelohrcholesteatoms

Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfhk. und Z. Hals - Nasen - Ohrenhk. 169, 426 (1956)

56. SCHRÖER, R.

Besonderheiten bei der experimentellen Cholesteatomerzeugung

HNO - Wegweiser, 6, 116 (1957)

57. SCHRÖER, R.

Neuere Ansichten über die Entstehung des Mittelohrcholesteatoms

Medizinische Klinik, 1222 (1961)

58. SCHRÖER, R.

Tierexperimentelle Studien zu genetischen Problemen des Mittelohrcholesteatoms

Z. Laryngol. 41, 104 (1962)

59. SCHWARZ, M.

Das Ohrcholesteatom

Z. Laryngol. 41, 85 (1962)

60. SCHWARZ, M.

Entstehungs - und Verlaufsformen des Mittelohrcholesteatoms, Einteilung und Nomenklatur

Z. Laryngol. 41, 518 (1962)

61. SCHWARZ, M.
Das Cholesteatom im Gehörgang und im Mittelohr.
Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der
Hals - Nasen - Ohrenhk. 8 (1966)
62. STEURER, O.
Traumatische Cholesteatomentstehung
Arch. Ohr - Nas. - Kehlkopfhk. 154, 169 (1944)
63. STEURER, O.
Über das Cholesteatom des Mittelohres
HNO - Wegweiser 3, 219 (1952)
64. THULIN, A.
Traumatic Cholesteatoma
Acta oto - laryng. 35, 575 (1947)
65. TRÖLTSCHE, von
Lehrbuch der Ohrenheilkunde, 493 (1881)
66. TOTH, B.
Susceptibility of Guinea Pigs to Chemical
Carcinogens: 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene
and Urethan
Cancer Res. 30, 2583 (1970)
67. TUMARKIN, A.J.
Otic cholesteatosis
J. Laryng. Otol. 72, 610 (1958)
68. VIRCHOW, R.
Über Perlgeschwülste (Cholesteatoma Joh.Müllers)
Virchows Arch. path. Anatomie VII, 371 (1855)

69. WODAK, E.

Zum Mittelohrcholesteatom traumatischer Genese
Z. Laryngol. 41, 117 (1962)

70. ZÖLLNER, F.

Hals - Nasen - Ohren - Heilkunde
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 61 (1969)

L e b e n s l a u f

Am 9.12.1944 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Rosemarie Gründler, geb. Heuser und Frithjof Gründler, prakt. Arzt, in Brandenburg/Havel geboren. Nach der Flucht meiner Eltern nach Westdeutschland kam ich 1949 nach Oberbiel, Kreis Wetzlar, wo ich 1951 eingeschult wurde. 1953 ließ sich mein Vater in Waldgirmes, Kreis Wetzlar als praktischer Arzt nieder; seit dieser Zeit habe ich meinen ständigen Wohnsitz dort.

Nach 10-jährigem Oberschulaufenthalt an der Goetheschule, Gymnasium für Jungen, in Wetzlar von 1955 - 1965 begann ich 1965 mit dem Medizinstudium in Marburg, das ich in Wien und Gießen fortsetzte und im Januar 1971 an der Justus Liebig Universität zu Gießen mit dem Staatsexamen abschloß. Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 1. März 1972. Zur Zeit bin ich als Stabsarzt am Bundeswehrkrankenhaus Gießen auf der inneren Abteilung tätig.

Florian Gründler

